



ISSN 0216-0773

MEDIA DERMATO-VENEREOLOGICA INDONESIANA

Editorial : Trias epidemiologis : Pendekatan memahami orkestra sistem imunologi kulit

Uji klinis sampo formulasi khusus pada pasien ketombe dan dermatitis seboroik ringan pada skalp

Tingkat pengetahuan dan sikap pekerja binatu terhadap dermatitis kontak

Korelasi antara kadar superoksida dismutase dengan malondialdehid pada jaringan keratosis seboroik

Psoriasis vulgaris berat diterapi mikofenolat mofetil: tantangan dalam pengobatan

Terapi dapson pada pemfigoid bulosa

Modern wound dressing pada ulkus trofik pasien kusta tipe lepromatosa

Peningkatan enzim transaminase pada kusta

Korelasi gambaran histopatologi, teknik biopsi dan manifestasi klinis vaskulitis leukositoklastik kutan

Peran mikrobiom pada infeksi menular seksual

Melasma dalam sudut pandang genetik

MDVI	Vol. 46	No. 3	Hal : 116 - 166	Jakarta Juli 2019	ISSN 0216-0773
------	---------	-------	-----------------	----------------------	----------------

TERAPI DAPSON PADA PEMFIGOID BULOSA

Herwinda Brahmanti, Nesa Wike Wilanti,* Diah Prabawati Retnani,**
Anny Setijo Rahaju****

**Departemen/SMF. Dermatologi dan Venereologi*

*** Lab/SMF Patologi Anatomi*

FK Universitas Brawijaya/RSUD Saiful Anwar, Malang

**** Departemen Patologi Anatomi Universitas Airlangga, Surabaya*

ABSTRAK

Pemfigoid bulosa (PB) merupakan penyakit autoimun bulosa subepidermis yang umumnya menyerang orang berusia di atas 70 tahun. Pemfigoid bulosa jarang ditemukan pada usia muda, tetapi penting untuk mempertimbangkan kemungkinan diagnosis PB pada kelompok usia ini. Pemeriksaan imunofluoresen langsung (DIF) bertujuan untuk mengamati deposit linear IgG dan C3 dalam zona membran basalis, terkait diagnosis banding PB dengan penyakit bulosa subepidermis lainnya. Dalam laporan kasus ini, perempuan berusia 26 tahun datang dengan keluhan utama lepuh berinding tegang yang timbul di atas bercak merah yang gatal pada tungkai, badan, lengan dan wajah, disertai erosi multipel pada lidah dan rongga mulut. Berdasarkan anamnesis, gambaran klinis, pemeriksaan histopatologik, serta pemeriksaan DIF, pasien didiagnosis PB. Terapi ditujukan untuk menekan proses inflamasi, berupa kortikosteroid dan antibiotik. Dapson merupakan antibiotik yang bekerja menekan proses inflamasi, dengan menghambat perlekatan dan kemotaksis neutrofil dan pelepasan mediator inflamasi. Terapi dapson pada laporan kasus ini menghasilkan perbaikan klinis.

Kata Kunci: pemfigoid bulosa, dapson

DAPSONE THERAPY IN BULLOUS PEMPHIGOID

ABSTRACT

Bullous pemphigoid (BP) is an autoimmune sub-epidermal bullous disease commonly affecting people older than 70 years. Bullous pemphigoid is rare in young age, but it is important to consider the possibility of BP diagnosis at this age group. The importance of direct immunofluorescence (DIF) examination to observed linear deposition of IgG and C3 in basal membrane zone for differential diagnosis of BP with other sub-epidermal bullous diseases. In this case report, 26-year-old woman came with a major complaint of blisters with a tense wall in the body that arose above itchy red rash on the limbs, body, arms and face, accompanied by multiple erosion of the tongue and oral cavity. Based on anamnesis, clinical features, histopathologic examination, and DIF examination, patient was diagnosed as BP. Therapy aimed to suppress inflammatory processes, such as corticosteroids and antibiotics. Dapsone is an antibiotic that works to suppress the inflammatory process which inhibits the attachment and chemotaxis of neutrophils and the release of inflammatory mediators. Dapsone therapy in this case report has good results.

Keywords: bullous pemphigoid, dapsone

Korespondensi:
Jl. Jaksa Agung Suprpto No.2, Malang
Telp & fax: 0341-340991
email: nesa.wilanti@yahoo.co.id

PENDAHULUAN

Pemfigoid bulosa (PB) adalah penyakit autoimun bulosa subepidermis yang umumnya menyerang orang yang berusia lebih dari 70 tahun, tanpa predileksi etnis, ras atau seks.¹ Insidensinya diperkirakan 0,2 sampai 3 kasus per 100.000 penduduk per tahun. Sebagian besar pasien berusia di atas 75 tahun, namun juga dapat terjadi pada dewasa muda dan anak-anak walaupun jarang.² Dalam beberapa kasus usia muda, PB dapat disebabkan oleh obat, vaksinasi, atau sinar UV. Pada penyakit ini, bula berinding tegang berisi cairan serohemoragik, timbul di atas kulit yang eritematosa, lesi urtika, atau kulit normal. Membran mukosa dapat terkena pada 10-35% kasus.^{3,4}

Pada penyakit ini terdapat produksi autoantibodi yang terikat pada protein transmembran (BP180) dan plak hemidesmosom (BP230), yang akan mengaktifasi sistem komplemen, perekrutan sel inflamasi (terutama eosinofil dan neutrofil) dan pembentukan bula subepidermis. Deposit IgG linier dan C3 pada *basal membrane zone* dapat diamati dengan pemeriksaan imunofluoresensi langsung atau *Direct Immunofluorescence* (DIF).⁵

Obat yang digunakan untuk terapi PB bekerja melalui mekanisme yang berbeda-beda. Beberapa bertujuan untuk menekan proses inflamasi, yaitu kortikosteroid dan antibiotik (misalnya dapson, tetrasiklin). Beberapa penelitian retrospektif pasien PB yang diterapi dengan dapson dosis 50-200 mg/hari menunjukkan perbaikan klinis setelah 2-12 minggu. Terapi lain yang bersifat immunosupresif bertujuan untuk menekan produksi antibodi patogen, misalnya kortikosteroid dosis tinggi, azatioprin, metotreksat, siklofosamid dan siklosporin.^{5,6} Pemfigoid bulosa jarang ditemukan pada usia muda, tetapi penting untuk mempertimbangkan kemungkinan terjadi pada kelompok usia ini. Pemeriksaan DIF sangat penting untuk diagnosis banding PB dengan penyakit bula sub-epidermal lainnya.¹

Berikut dilaporkan kasus pemfigoid bulosa pada perempuan berusia 26 tahun, yang ditunjang dengan pemeriksaan DIF dan diberi terapi dapson dengan hasil yang baik.

ILUSTRASI KASUS

Seorang perempuan berusia 26 tahun datang dengan keluhan utama lepuh pada beberapa bagian tubuh sejak 6 minggu sebelum berobat ke Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUD dr. Saiful Anwar (RSSA). Awalnya muncul beberapa lepuh kecil di lidah dan rongga mulut yang terasa nyeri. Seminggu kemudian muncul bercak kemerahan seperti biduran yang terasa gatal dan panas di lipatan paha, yang semakin menebal dan melebar, dan dari bercak tersebut muncul lepuh kecil yang tidak mudah pecah, berisi cairan jernih yang terasa gatal, dan semakin besar. Cairan di dalamnya menjadi keruh, dapat berisi darah atau nanah. Dalam waktu 3-5 hari, bercak merah dan lepuh yang gatal tersebut juga muncul di bagian badan yang lain, yaitu lipatan ketiak, batang tubuh, lengan, tungkai dan wajah. Lepuh

dalam beberapa hari pecah meninggalkan erosi dengan dasar kemerahan dan mengering meninggalkan keropeng kuning kecoklatan. Setelah itu segera muncul lepuh baru di bagian tubuh yang lain. (Gambar 1)



Gambar 1a. Sebelum terapi, terdapat lesi bula purulen pada wajah, dada, dan punggung tangan
1b. Setelah terapi, lesi membaik, dan terdapat hiperpigmentasi.

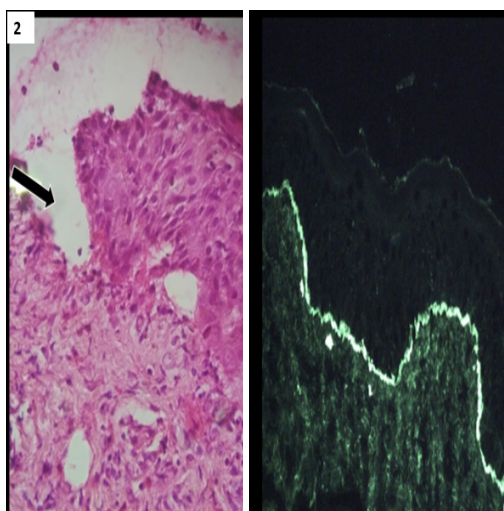
Tidak ada riwayat demam, menggigil, nyeri otot, batuk, pilek, dan keluhan pada mata sebelum maupun selama perjalanan penyakit. Tidak ada riwayat diare maupun penurunan berat badan yang drastis. Pasien menyangkal tentang bercak merah di kedua pipi ataupun keluhan kulit yang semakin memberat setelah terkena sinar matahari. Tidak ada nyeri saat pasien buang air kecil maupun buang air besar. Tidak ada riwayat muncul lepuh yang sama seperti ini sebelumnya pada pasien maupun keluarga. Riwayat keganasan, diabetes melitus, hipertensi, penyakit kulit kronis pada pasien maupun keluarga disangkal. Tidak ada riwayat alergi obat. Pasien menyangkal mengonsumsi obat antibiotik, ataupun obat untuk penyakit tertentu sebelum muncul keluhan kulitnya. Tidak ada riwayat bintik-bintik merah maupun lepuh yang gatal setelah pasien mengonsumsi roti maupun mie. Hubungan seksual dengan laki-laki selain suami disangkal.

Pasien berobat ke dokter umum 2 minggu setelah lepuh muncul dan mendapatkan tablet asiklovir, tablet amoksisilin, salep asiklovir, dan albothyl yang digunakan selama 1 minggu namun tidak membaik. Sejak muncul lepuh pasien hanya beberapa kali mengoleskan minyak tawon, minyak kayu putih, dan 3-4 kali mandi dengan air hangat, yang dicampur garam dan sirih.

Pemeriksaan tanda vital dalam batas normal. Pemeriksaan fisik pada kepala leher, toraks, abdomen dan ekstremitas dalam batas normal. Ditemukan pembesaran kelenjar getang bening pada regio aksila dektra dan inguinal sinistra, masing-masing satu buah, ukuran 1,5-2 cm, kenyal dan tidak nyeri pada perabaan. Pemeriksaan lidah dan rongga mulut terdapat erosi dengan dasar eritematosa, batas tegas, bentuk ireguler, ukuran bervariasi. Pada regio wajah, badan, punggung, kedua lengan, tungkai, tangan dan kaki didapatkan bula tegang berisi cairan serosa dan purulen,

multipel, ukuran bervariasi dengan dasar plak dan bercak eritematosa, dan erosi. Dasar eritematosa berbentuk iregular, ukuran bervariasi dan tertutup krusta coklat kekuningan. Tanda Nikolsky dan Asboe Hansen negatif

Pemeriksaan laboratorium darah lengkap didapatkan kadar hemoglobin 14,10 g/dL dan leukosit 5,870 μ L (dalam batas normal). Pemeriksaan laboratorium lain yaitu gula darah, albumin, fungsi hati dan ginjal dalam batas normal. Pemeriksaan enzim G6PD dalam batas normal (9,8 U/g Hb). Hasil pemeriksaan histopatologi pada tepi lesi bula regio *brachii dextra* didapatkan reaksi vesikobulosa subepidermis di bagian tepi sediaan. Pada dermis terdapat infiltrat sel-sel radang neutrophil dan eosinofil pada dermis superfisial. Kesimpulan mendukung gambaran spanyakit pemfigoid bulosa. Pemeriksaan imunofluoresensi langsung (DIF) terhadap antibodi IgA dan IgG pada sampel berupa potongan jaringan tepi lesi dan kulit normal tepi gelembung yang masih baru pada regio *antebrachii dextra*. Pada *dermo-epidermal junction* didapatkan deposit IgG linear dan tidak didapatkan deposit IgA. (Gambar 2).



Gambar 2. Kiri: Pemeriksaan histopatologik menunjukkan epidermis dengan reaksi vesikobulosa sub-epidermal (→) dan infiltrasi sel inflamasi, neutrofil dan eosinofil pada dermis superfisial (Perbesaran 200x) (Pengecatan HE). Kanan : Deposit linier IgG pada *dermal epidermal junction*.

Berdasarkan anamnesis, pemeriksaan dermatologi, pemeriksaan histopatologik dan pemeriksaan DIF, pasien didiagnosis sebagai pemfigoid bulosa. Pasien mendapat terapi sistemik dapson 100 mg/hari dan loratadin 10 mg/hari, sedangkan untuk terapi topikal adalah kompres basah 2 kali sehari pada lesi bula, erosi dan krusta, dilanjutkan dengan krim gentamisin 2 kali sehari pada erosi di kulit, dan salep Kenalog *in orabase*[®] 2 kali sehari pada erosi di rongga mulut.

Pemeriksaan lanjutan pada 4 minggu setelah penggunaan dapson, tidak terdapat bula yang baru. Rasa gatal makin berkurang. Pemeriksaan tanda-tanda vital dalam batas normal, dan tidak didapatkan keluhan pusing atau lemah. Pada

pemeriksaan dermatologik regio wajah, badan, punggung, kedua lengan, tungkai, tangan dan kaki didapatkan plak, *patch* hiperpigmentasi dan hipopigmentasi multipel, batas tegas, bentuk iregular, ukuran bervariasi, sebagian tertutup skuama putih dan krusta kecoklatan. (Gambar 7) Pemeriksaan laboratorium darah lengkap dalam batas normal. Dosis dapson diturunkan menjadi 50 mg/hari selama 1 minggu, sedangkan untuk perawatan kulit, pasien disarankan untuk mengoleskan minyak zaitun 2 kali sehari.

DISKUSI

Lesi kulit pada PB terjadi akibat *autoantibody* tipe IgG menyerang komponen kompleks adhesi zona membran basal (BMZ) dan mengakibatkan lepuh subepidermis. Dua autoantigen utama pada PB adalah BP230 (BPAg1) dan BP180 (BPAg2, kolagen XVII).⁷ Penyebab induksi *autoantibody* PB masih belum jelas. Sel T autoreaktif menunjukkan respons terhadap antigen PB. Sitokin T *helper* 1 (Th1) yaitu interferon- γ yang mampu menginduksi sekresi immunoglobulin IgG1 dan IgG2, sedangkan sitokin T *helper* 2 (Th2) misalnya IL-4, IL-5, dan IL-13 berperan mengatur sekresi IgG4 dan IgE. Ikatan *autoantibody* IgG di BMZ mengaktifasi komplemen jalur klasik. Aktivasi komplemen menyebabkan kemotaksis leukosit dan degranulasi sel mast. IgE juga berperan dalam degranulasi sel mast. Produk sel mast menyebabkan kemotaksis eosinofil melalui mediator yaitu *eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis*. Leukosit dan protease sel mast menyebabkan pemisahan dermis-epidermis. Eosinofil, sel inflamasi yang terdapat di membran basal lesi PB, menghasilkan gelatinase yang memotong domain kolagen ekstraseluler BPAg2, yang berperan dalam pembentukan lepuh.^{8,9}

Tidak ada faktor pemicu yang jelas untuk PB. Namun, ada beberapa laporan tentang presipitasi PB oleh sinar ultraviolet (UV), baik UVB atau PUVA, vaksin, dan infeksi virus, serta kasus transplantasi. Pemfigoid bulosa juga telah dilaporkan terkait dengan penyakit autoimun lainnya yaitu diabetes melitus, anemia pernisiiosa, penyakit kulit inflamasi kronis seperti liken planus dan psoriasis, kelainan neurologik, dan berbagai keganasan. Obat-obatan juga dikaitkan sebagai penyebab PB termasuk NSAID (ibuprofen) dan antibiotik sistemik (penisilin).^{3,10} Etiologi PB pada usia muda belum dapat dijelaskan sepenuhnya, beberapa laporan menyebutkan karena antigen asing (agen infeksius, obat-obatan dan vaksin).¹¹

Bentuk klasik PB ditandai dengan lepuh besar dan tegang yang timbul pada kulit normal atau pada dasar eritematosa. Lesi sering dengan distribusi simetris, keterlibatan utama batang tubuh, perut dan area fleksural. Bula berisi cairan serosa, dan dapat hemoragik. Tanda Nikolsky dan Asboe-Hansen negatif.^{12,13} Kulit erosif akibat lepuh yang pecah biasanya sembuh tanpa jaringan parut, meninggalkan hiperpigmentasi pascainflamasi. Pruritus mungkin berat pada beberapa pasien. Lesi non-bulosa adalah manifestasi pertama PB pada hampir separuh pasien. Seringkali lesi urtikaria mendahului bentuk PB klasik. Keterlibatan rongga mulut terdapat pada 10-20% pasien.^{12,14}

Pada anamnesis kasus ini didapatkan lepuh di lidah dan

rongga mulut serta lesi biduran pada tubuh yang terasa panas dan gatal yang mendahului munculnya bula. Pada pemeriksaan lidah dan rongga mulut terdapat erosi. Pada tubuh didapatkan bula tegang berisi cairan serosa dan purulen dengan dasar plak dan bercak eritematosa, serta erosi yang tertutup krusta coklat kekuningan. Tanda Nikolsky dan Asboe Hansen negatif. Pada *follow up* terakhir setelah 4 minggu terapi didapatkan bekas bula dan erosi yang menjadi bercak hiperpigmentasi. Gambaran klinis tersebut sesuai dengan PB.

Gambaran khas pemeriksaan histopatologik yang ditemukan meliputi lepuh subepidermis dengan infiltrasi eosinofil, neutrofil, dan limfosit pada dermis superfisial dan perivaskular. Infiltrasi bervariasi, dari intens hingga jarang.^{11,12} Hasil pemeriksaan histopatologik pada pasien didapatkan reaksi vesikobulosa subepidermis di bagian tepi sediaan. Pada demis terdapat infiltrat sel-sel radang neutrofil, eosinofil pada dermis superfisial. Kesimpulan mendukung gambaran penyakit pemfigoid bulosa. Pemeriksaan histopatologik saja sulit mengklasifikasikan kelainan ini, karena terdapat penyakit lain yang juga memberikan gambaran histopatologik celah subepidermis, sehingga pemeriksaan imunofluoresensi merupakan baku emas.¹³

Pemeriksaan imunofluoresen digunakan untuk mendeteksi *autoantibody* pada penyakit autoimun, dengan memberikan *anti-autoantibody* terkonjugasi fluorokrom yang kemudian berikatan dengan *autoantibody* tubuh dan diamati melalui mikroskop fluoresensi. Pemeriksaan DIF bertujuan untuk mendeteksi antibodi yang melekat di jaringan secara *in vivo*.⁹ Karakteristik hasil DIF adalah deposit IgG linear dan C3 di sepanjang membran basalis, walaupun mungkin juga ada deposit imunoglobulin lain yang kurang intens, yaitu IgA dan IgM. Hasil pemeriksaan DIF pada pasien didapatkan deposit IgG linear pada *dermo-epidermal junction* dan tidak didapatkan deposit IgA pada *dermal epidermal junction*. Dalam kasus umum, diagnosis PB dapat dibuat berdasarkan 3 kriteria presumtif: (1) manifestasi klinis; (2) gambaran histopatologik, dan; (3) pemeriksaan *direct immunofluorescence* (DIF) dari lesi kulit.^{11,12} Pada pasien ini, diagnosis memenuhi 3 kriteria presumtif di atas.

Terapi lini pertama pada PB adalah kortikosteroid. Penyakit kulit kronis, PB sering memerlukan terapi jangka panjang dengan kortikosteroid oral.⁶ Banyak efek samping potensial yang terkait dengan terapi kortikosteroid oral jangka panjang yang dapat berbahaya bagi wanita usia reproduksi aktif berupa fertilitas, ketidakseimbangan hormon, osteoporosis, dan mungkin perlu dipertimbangkan terapi alternatif.¹⁵ Tiga macam terapi dengan mekanisme kerja yang berbeda digunakan untuk mengobati BP. Pertama, obat anti-inflamasi atau antibiotik dengan sifat anti-inflamasi. Kedua, obat yang dirancang untuk mengurangi produksi antibodi patogenik. Ketiga, terapi yang meningkatkan eliminasi antibodi patogenik dari serum pasien.⁶

Mekanisme kerja dapson melibatkan komponen anti-inflamasi, karena ia mampu menghambat perlekatan neutrofil pada sel endotel vaskular, kemotaksis, produksi lipoksigenase, aksi neutrofil dan eosinofil myeloperoksidase. Dapson juga telah terbukti menghambat pelepasan mediator inflamasi,

misalnya interleukin-8 (IL-8), PGD₂, atau *tumor necrosis factor- α* (TNF- α). Penggunaan dapson sebagai monoterapi atau adjuvan dalam PB dipelajari dalam beberapa penelitian retrospektif, dengan tingkat respons keseluruhan untuk dapson sebesar 81%. Pengobatan dapat ditingkatkan secara bertahap dengan dosis rerata harian 100 mg.^{11,16}

Efek samping dikaitkan dengan anemia hemolitik dan methemoglobinemia. Dosis terapeutik sering menyebabkan anemia, dan pasien dengan defisiensi G6PD lebih rentan terhadap hemolisis. Sebelum memulai terapi, pemeriksaan hematologi, G6PD, fungsi hati, dan fungsi ginjal harus dilakukan, dan penting untuk memantau terapi. Untuk meminimalkan hemolisis, dosis dapson harian tidak boleh melebihi 1,5 mg / kgbb, atau sekitar 100 mg pada orang sehat dengan kadar G6PD normal.^{11,16}

Dalam kasus ini, sebelum memulai terapi dapson, sebelumnya telah dilakukan pemeriksaan hematologi, G6PD, fungsi hati, dan fungsi ginjal pada pasien, dan didapatkan hasil yang normal. Dosis dapson 100 mg/hari diberikan selama 4 minggu, dan diturunkan menjadi 50 mg/hari selama 1 minggu setelah tidak timbul bula baru. Pemantauan terapi dilakukan melalui pemeriksaan laboratorium darah. Pemfigoid bulosa dapat mengalami remisi walaupun tanpa terapi, namun dalam perjalanan penyakit dapat berlangsung hingga beberapa tahun. Sebagaimana penyakit autoimun lainnya, pengobatan PB tidak dapat menyembuhkan, namun dapat menekan aktivitas dan progresivitas penyakit.¹¹

DAFTAR PUSTAKA

- Zanella RR, Xavier TA, Tebcherani AJ, Aoki V, Sanchez AP. Bullous pemphigoid in younger adults: three case reports. *An Bras Dermatol*. 2011;86:355-8.
- Langan SM, Smeeth L, Hubbard R, Fleming KM, Smith CJP, West J. Bullous Pemphigoid and pemphigus vulgaris—incidence and mortality in the UK: Population Based Cohort Study. *BMJ*. 2008;337:180.
- Kanahara SM, Agrawal A. Drug-induced bullous pemphigoid. *J Gen Intern Med*. 2016;31:1393-4.
- Baroero L, Coppo P, Bertolino L, Maccario S, Savino F. Three case reports of post immunization and post viral bullous pemphigoid: looking for the Right Trigger. *BMC pediatr*. 2017;17(1):60.
- Shimizu H. Autoimmune Blistering Diseases. *Shimizu's Dermatology*. Edisi ke-1. Hokkaido: Hokkaido University Press; 2017. h. 219-23.
- Wojnarowska F, Kirtschig G, Highet AS, Venning VA, Khumalo NFT. Guidelines for the management of bullous pemphigoid. *Br J Dermatol*. 2002;147:214-21.
- Venning VA, Taghipour K. British Association of Dermatologists' Guidelines for the management of bullous pemphigoid 2012. *Br J Dermatol*. 2012;167:1200-14.
- Zenzo GD, Laffitte E, Zambruno G, Borradori L. Bullous pemphigoid: clinical features, diagnostic markers, and immunopathogenic mechanisms. *Autoimmune diseases of the skin*. Edisi ke-3. New York: Springer Wien; 2011. h. 65-95